

# ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СДВИГИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОВИД-19 ИНФЕКЦИИ

## HEMOCOAGULATION SHIFTS IN COMORBID PATIENTS AT VARIOUS TIMES AFTER COVID-19 INFECTION

**M. Kutina  
S. Parshina**

*Summary.* To date, hemocoagulation changes in comorbid patients at various times after covid-19 infection have not been sufficiently studied. A special position is occupied by patients who have cardiovascular diseases. In the Russian and foreign literature, there are isolated articles about the features of coagulation hemostasis disorders during the year after covid-19 infection. The work is devoted to the assessment of coagulation hemostasis in comorbid patients with cardiovascular pathology at various times after a coronavirus infection.

*Keywords:* hemostasis, thrombodynamics, postcovid period, comorbid patients, cardiovascular diseases.

**Кутина Марина Александровна**

Заведующая терапевтическим отделением  
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»  
города Саратов»;

Аспирант, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского МЗ РФ  
haham1984@mail.ru

**Паршина Светлана Серафимовна**

Доктор мед. наук, профессор,  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского МЗ РФ  
1parshinasvetlana@mail.ru

*Актуальность.* До настоящего времени гемокоагуляционные изменения у коморбидных пациентов в различные сроки после перенесенной ковид-19 инфекции изучены недостаточно. Особое положение занимают больные, у которых имеются сердечно-сосудистые заболевания. В российской и зарубежной литературе встречаются единичные статьи об особенностях нарушений коагуляционного гемостаза в течение года после перенесенной ковид-19 инфекции. Работа посвящена оценке коагуляционного гемостаза у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в различные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции.

*Ключевые слова:* гемостаз, тромбодинамика, постковидный период, коморбидные пациенты, сердечно-сосудистые заболевания.

### Введение

Вспышка ковид-19 инфекция впервые возникла в Китае, в декабре 2019 года. Весной 2020 года в социальных сетях по всему миру начали создаваться группы людей, переболевших коронавирусной инфекцией в лёгкой или тяжёлой форме, которые столкнулись с долгосрочными симптомами. Подобные группы создавались в разных странах.

В декабре 2020 года Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании была предложена следующая классификация постковидных состояний:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырёх недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма) [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 25 февраля 2021 г. признала существование постковидных проблем.

Московское городское научное общество терапевтов (МГНОТ) в ноябре 2021 г. выпустило рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией covid-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Данная версия рекомендаций Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ) является результатом переработки первой версии рекомендаций с существенными дополнениями и изменениями.

Классификация МГНОТ, выглядит следующим образом:

- бессимптомный процесс: инфекция выявляется по результатам анализов на ПЦР или ретроспективно по уровню Ig;
- острый процесс с различными симптомами заболевания продолжительностью от нескольких дней до месяца;
- затянувшийся процесс: симптомы собственного заболевания — свойственные инфекции

COVID-19 — сохраняются более месяца (long covid в международной литературе) или до 3 месяцев (по данным NICE — до 12 недель);

- постковидный синдром: возникновение новых симптомов болезни (свойственных инфекции COVID-19) или появление вновь уже бывших у пациента симптомов через несколько месяцев после выздоровления от острой инфекции (исчезновение симптомов, свойственных инфекции COVID-19); по определению NICE — признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом;

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Европейское респираторное общество (ERS) в апреле 2022г поддержали предложенную классификация постковидных состояний Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (NICE).

Механизм гиперкоагуляции при коронавирусной инфекции связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ (ангиотензинпревращающий фермент) и является мишенью для вируса SARS-COV-2) [2].

Характерным морфологическим проявлением COVID-19 является системная ангиопатия с выраженным генерализованным поражением микроциркуляторного русла в виде повреждения эндотелия, с замедлением кровотока, агрегацией тромбоцитов и микротромбозом. Так, в легких, это ярко проявляется альвеолярно-геморрагическим синдромом, однако аналогичные нарушения микроциркуляции наблюдаются и в других органах (в сердце, головном мозге, почках, желудочно-кишечном тракте), что нередко впоследствии приводит к развитию постковидного синдрома [3].

#### Материалы и методы исследования

Проведено обследование пациентов с сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца) и перенесенной коронавирусной инфекцией (легкого, средне — тяжелого и тяжелого течения). Факт перенесенной болезни подтвержден либо выпиской из инфекционного стационара, либо положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к ковид-19 инфекции в анамнезе, либо наличием антител G к ковид-19 инфекции. Статистический анализ проведен с помощью статистики числовых данных.

Проанализированы особенности гемокоагуляционных отклонений у 129 пациентов с сердечно-сосудистой

патологией которые госпитализировались в терапевтическое отделение ЧУЗ КБ РЖД Медицина г. Саратов в различные сроки после перенесенной ковид-19 инфекции (группа 1). Также взята контрольная группа пациентов в количестве 57 человек с сердечно-сосудистой патологией не переносивших ковид-19 инфекцию (группа 2). Группы сопоставимы по основному диагнозу (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца).

Пациенты 1 группы разделены на 6 подгрупп в зависимости от давности, перенесенной ковид-19 инфекции:

1а — менее месяца после перенесенной ковид-19 инфекции (22 человека),

1б — от 1 месяца до 3 месяцев после перенесенной ковид-19 инфекции (26 человек),

1в — от 3 до 6 месяцев после инфекции (29 человек),

1г — от 6 до 9 месяцев после инфекции ковид-19 (12 человек),

1д — от 9 до 12 месяцев (14 человек), 1е -более года после перенесенной инфекции SARS-COV-2 (26 человек).

Группы соизмеримы по возрасту и полу. В 1 группе при распределении по полу, выявлено, что 28 % составляют мужчины, 72 % — женщины. Средний возраст мужчин в группе 1 составляет  $58,8 \pm 2,5$ , средний возраст женщин  $65,7 \pm 3,9$ .

Во 2 группе количество мужчин составило 37 %, а женщин 63 %. Средний возраст мужчин во 2 группе составляет  $64 \pm 2,6$ , средний возраст женщин  $66,3 \pm 3,2$ .

Пациенты получали медикаментозную терапию согласно медицинским стандартам и клиническим рекомендациям для лечения гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

Пациенты 1а и 1б группы, ввиду малого срока постковидного периода, получили рекомендации лечащего врача на догоспитальном этапе по приему антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов. 80 % данной группы пациентов использовали аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день внутрь.

Пациенты 1в, 1г, 1д, 1е групп не принимали пероральные антикоагулянты, большая часть (60 %) наблюдаемых пациентов на момент анализа коагуляционного гемостаза принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг внутрь.

Среди пациентов 2 группы большая часть (58 %) использовали с целью профилактики тромботических со-

бытий ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг внутрь, остальная часть наблюдаемых (42 %) не использовала каких-либо препаратов для профилактики гиперкоагуляции.

Состояние коагуляционного гемостаза исследовано с помощью клоттинговых тестов в развернутой коагулограмме, включающей фибриноген, тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), Д-димеры, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и глобального теста тромбодинамика.

*Критерии исключения:* Наличие злокачественных новообразований, пациенты с фибрилляцией предсердий.

### Результаты и обсуждения

Были проанализированы хронометрические и структурные показатели в глобальном тесте тромбодинамика, также исследован коагуляционный гемостаз с помощью клоттинговых тестов в развернутой коагулограмме.

У пациентов 1 группы, было обнаружено, что, тромбодинамические характеристики находятся в зоне гиперкоагуляции по динамическому показателю «скорость» и физическому показателю «размер сгустка через 30 минут», которые чувствительны к состоянию внутреннего пути свертывания крови.

Проведена оценка значимости различий и сила связи между группами 1 и 2 с помощью точного критерия Фишера.

Отмечено, что **средняя скорость образования сгустка (V) повышалась:**

- в 1а группе в 50 % случаев ( $p > 0,05$ )
- в 1б группе в 42 % случаев ( $p > 0,05$ )
- в 1в группе в 55 % случаев ( **$p < 0,05$** )
- в 1г группе в 33 % случаев ( $p > 0,05$ )
- в 1д-группе в 57 % случаев ( $p > 0,05$ )
- в 1е группе в 54 % случаев ( **$p < 0,05$** )

При анализе физических характеристик тромбодинамики, отмечено, что увеличение размера сгустка (CS) фиксировалось:

- в 1а в 41 % случаев ( $p > 0,05$ )
- в 1б группе в 23 % ( $p > 0,05$ )
- в 1в группе в 55 % ( **$p < 0,05$** )
- в 1г группе в 25 % ( $p > 0,05$ )
- в 1д-группе в 36 % ( $p > 0,05$ )
- в 1е группе в 31 % ( $p > 0,05$ )

По другим скоростным и физическим характеристикам тромбодинамики значимых различий среди подгрупп не выявлено.

При анализе показателей развернутой коагулограммы гиперкоагуляция, преимущественно, фиксировалась с помощью РФМК-теста, Д-димеров и тромбинового времени.

При анализе РФМК в подгруппах 1 группы, отмечено, что увеличение показателя фиксировалось в:

- 77 % случаев в 1а группы ( $p > 0,05$ )
- в 69 % 1б группы ( $p > 0,05$ )
- в 69 % 1в группы ( $p > 0,05$ )
- в 33 % случаев 1г группы ( **$p < 0,05$** )
- в 64 % — 1д-группы ( $p > 0,05$ )
- в 53 % 1е группы ( **$p < 0,05$** )

При анализе распределения повышения Д-димеров в 1 группе, отмечено, что увеличение показателя фиксировалось в:

- 18 % случаев 1а группы ( $p > 0,05$ )
- в 19 % случаев 1б группы ( $p > 0,05$ )
- в 27 % 1в группы ( $p > 0,05$ )
- в 33 % 1г группы ( $p > 0,05$ )
- в 21 % 1д-группы ( $p > 0,05$ )
- в 26 % 1е группы ( $p > 0,05$ )

При анализе динамики тромбинового времени в 1 группе, отмечено, что увеличение показателя фиксировалось в:

- 18 % случаев 1а группы ( $p > 0,05$ )
- 26 % 1б группы ( $p > 0,05$ )
- 24 % случаев 1в группы ( $p > 0,05$ )
- 41 % — 1г группы ( $p > 0,05$ )
- 14 % 1д-группы ( $p > 0,05$ )
- 30 % 1е группы ( $p > 0,05$ )

Другие показатели развернутой коагулограммы оставались в пределах референтных значений

Таким образом, прием оральных антикоагулянтов в указанной дозировке (апиксабан 2,5 мг 2р\день) в ранние сроки после перенесенной ковид-19 инфекции в большинстве случаев не позволяет полностью купировать гиперкоагуляцию.

Гиперкоагуляционные изменения проявляются также увеличением содержания РФМК в развернутой коагулограмме, по нашим наблюдениям до степени достоверности в 1е и 1г группах ( **$p < 0,05$** ). Также выявляется повышение уровня Д-димеров и увеличение тромбинового времени в разные сроки после перенесенной ковид-19 инфекции ( $p > 0,05$ ).

В группе 2 при анализе скоростных и физических характеристик тромбодинамики средняя скорость образования сгустка (V) повышалась в 26 % случаев, увеличение размера сгустка (CS) фиксировалось в 26 % случаев. Помимо этого, обращает на себя внимание появления спонтанных сгустков (Tsp) в данной группе в 66 % случаев.

Проведена оценка достоверности полученных результатов появления спонтанных сгустков в сравнении с группой 1:

В 1а группе выявлено 31 % случаев появления спонтанных сгустков (**p < 0,05**)

- 1б — 34 % (**p < 0,05**)
- 1в — 27 % (**p < 0,05**)
- 1г — 25 % (**p < 0,05**)
- 1д — 35 % (p > 0,05)
- 1е — 5 % (p > 0,05)

Таким образом, у пациентов 2 группы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца) не переносивших ковид-19 инфекцию, отмечено появление спонтанных сгустков в 66 % случаев (58 % наблюдаемых пациентов на момент анализа гемостаза использовали с целью профилактики тромботических событий ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг внутрь, 42 % не использовала каких-либо препаратов для профилактики гиперкоагуляционных отклонений). При оценке достоверности результатов по группам 1а, 1б, 1в, 1г полученные показатели достоверны.

Были проанализированы уровень СРБ и СОЭ у 1 и 2 группы пациентов для уточнения влияния воспалительного процесса на выявленную гиперкоагуляции по результатам локальных и глобального тестов.

Повышение СРБ фиксировалось:

- в 18 % случаев в 1а группе (p > 0,05)
- в 11 % — 1б группы (p > 0,05)
- 20 % 1в группы (p > 0,05)
- 16 % 1г группы (p > 0,05)
- 0 % — 1д-группе (p > 0,05)
- 7 % — в 1е группе (p > 0,05)

Повышение СОЭ фиксировалось:

- в 12 % случаев в 1а группе (p > 0,05)
- в 12 % — 1б группы (p > 0,05)
- 18 % 1в группы (p > 0,05)
- 5 % 1г группы (p > 0,05)
- 5 % — 1д-группе (p > 0,05)
- 15 % — в 1е группе (p > 0,05)

### Заключение

При анализе коагуляционного гемостаза у коморбидных пациентов в различные сроки после перенесенной ковид-19 инфекции гиперкоагуляционные сдвиги позволяют оценить тест тромбодинамика, преимущественно за счет динамического показателя «скорость» и физического показателя «размер сгустка через 30 минут».

При анализе коагуляционных сдвигов в группе пациентов, не переносивших ковид-19 инфекцию, отмечено, что наиболее чувствительно гиперкоагуляцию фиксирует показатель тромбодинамики «время появления спонтанных сгустков».

При анализе показателей стандартной коагулограммы скрининговым методом, позволяющим заподозрить гиперкоагуляционные изменения тромбодинамических характеристик крови у коморбидных пациентов в различные сроки после перенесенной ковид-19 инфекции, является РФМК. Данный феномен требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Википедия, Ru.Wikipedia.Org
2. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent Progress And Challenges In Drug Development Against COVID-19 Coronavirus (SARS-Cov-2) — An Update On The Status. Infect Genet Evol. 2020; 83: 104327. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Под общей Ред. Зайратьянца О.В. М.: ГБУ «Ниоизмм ДЗМ»; 2020
4. Nat Med. 2021 Apr; 27(4):626–631. Doi: 10.1038/S41591-021-01292-Y. Epub 2021 Mar 10. Attributes And Predictors Of Long COVID.
5. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под Ред. Проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7–8: 3–96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
6. Верткин А.Л., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В., Сучков И.А., Кузнецова И.В., Замятин М.Н., Стойко Ю.М., Журавлева М.В., Зайратьянц О.В. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов. Профилактическая медицина. 2021; 24(4):45–51.

© Кутина Марина Александровна (haham1984@mail.ru); Паршина Светлана Серафимовна (1parshinasvetlana@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»